

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Helixate NexGen 250 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
Helixate NexGen 500 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
Helixate NexGen 1000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
Helixate NexGen 2000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
Helixate NexGen 3000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder nominelt 250/500/1000/2000/3000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).

Koagulasjonsfaktor VIII produseres ved rekombinant DNA teknologi (rDNA) i nyreceller hos babyhamster som inneholder det humane faktor VIII-genet.

- En ml av Helixate NexGen 250 IE inneholder ca. 100 IE (250 IE / 2,5 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.
- En ml av Helixate NexGen 500 IE inneholder ca. 200 IE (500 IE / 2,5 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.
- En ml av Helixate NexGen 1000 IE inneholder ca. 400 IE (1000 IE / 2,5 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.
- En ml av Helixate NexGen 2000 IE inneholder ca. 400 IE (2000 IE / 5 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.
- En ml av Helixate NexGen 3000 IE inneholder ca. 600 IE (3000 IE / 5 ml) av human koagulasjonsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) etter rekonstituering.

Styrken (IE) er bestemt ved bruk av ett-trinns koagulasjonsanalyse mot FDA Mega standarden som var kalibrert mot WHO standard i Internasjonale Enheter (IE). Den spesifikke aktiviteten av Helixate NexGen er ca. 4000 IE/mg protein.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake.

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, en klar, fargeløs væske.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII mangel). Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand-faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Dette legemidlet er indisert til voksne, ungdom og barn i alle aldre.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal finne sted under veiledning av en lege med erfaring i hemofilibehandling.

### Dosering

Antall enheter av administrert faktor VIII uttrykkes i internasjonale enheter (IE), i henhold til den nåværende WHO standard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma uttrykkes enten som prosent (relativt til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (i henhold til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

En internasjonal enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor VIII i en ml normalt humant plasma.

### *Behandling ved behov*

Nødvendig dose kalkuleres fra en empirisk formel: 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII pr. kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten med 1,5-2,5 % av normal aktivitet. Den nødvendige dosen beregnes etter følgende formel:

I: Nødvendig dose IE = kroppsvekt (kg) × ønsket faktor VIII-stigning (% av normal) × 0,5

II: Forventet faktor VIII-stigning (% av normal) =  $\frac{2 \times \text{administrert mengde IE}}{\text{kroppsvekt (kg)}}$

Dosen, frekvensen og varigheten av substitusjonsbehandlingen må individualiseres med hensyn til pasientens behov (vekt, den hemostatiske funksjonsforstyrrelsens alvorlighetsgrad, blødningssted og grad av blødning, forekomsten av inhibitorer, og ønsket faktor VIII-nivå).

Følgende tabell gir en veiledning for minimumsnivåer av faktor VIII i blodet. Ved den type blødninger som omfattes av tabellen, bør ikke faktor VIII-aktiviteten falle under det angitte nivået (i % av normal) i den tilsvarende perioden:

**Tabell 1: Veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi**

<b>Blødningsgrad/ Type kirurgisk inngrep</b>	<b>Ønsket nivå av faktor VIII (%) (IE/dl)</b>	<b>Doseringshyppighet (timer)/ Behandlingsvarighet (dager)</b>
<b>Blødning</b>		
Tidlig ledd-, muskel- eller munnblødning	20 - 40	Gjenta hver 12. til 24. time. Minst 1 dag, inntil blødningen er stoppet, indikert ved opphør av smerte eller oppnådd tilheling.
Mer omfattende ledd-, muskelblødning eller hematom	30 - 60	Gjenta infusjon hver 12.-24. time i 3-4 dager eller lengre, inntil smerte og funksjonshemming er opphørt.
Livstruende blødninger (som intrakraniell blødning, blødning i svelg, alvorlig abdominal blødning)	60 - 100	Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil faren er avverget.
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre inngrep</i> inkludert tanntrekning	30 - 60	Hver 24. time, i minst en dag, inntil oppnådd tilheling
<i>Større inngrep</i>	80 - 100  (pre- og postoperativt)	a) Ved bolusinfusjoner Gjenta infusjon hver 8.-24. time inntil adekvat sårtilheling, deretter videre behandling i minst 7 dager for å holde faktor VIII-aktiviteten på 30 - 60 % (IE/dl). b) Ved kontinuerlig infusjon Hev faktor VIII-aktiviteten før inngrepet ved en initial bolusinfusjon som umiddelbart følges av kontinuerlig infusjon (i IE/kg/time) i minst 7 dager justert i henhold til pasientens daglige clearance og ønsket faktor VIII-nivå.

Dosen og doseringsfrekvensen skal i hvert enkelt tilfelle alltid tilpasses den kliniske effekten. I visse tilfeller kan det være nødvendig å gi høyere doser enn kalkulert, spesielt gjelder det den initiale dosen.

Under behandlingen anbefales kontroll av faktor VIII nivået for å beregne dosen som skal administreres og frekvensen for gjentatte infusjoner. Spesielt ved store kirurgiske intervensjoner er presis kontroll av substitusjonsbehandlingen i form av koagulasjonsanalyser (plasma faktor VIII-aktivitet) uunnværlig. Responsen på faktor VIII kan variere hos den enkelte pasient, og føre til forskjellige halveringstider og behandlingsutbytter.

#### *Kontinuerlig infusjon*

Ved beregning av initial infusjonshastighet kan clearance beregnes ved å lage en preoperativ nedbrytningskurve eller ved å starte fra en gjennomsnittlig populasjonsverdi (3,0-3,5 ml/time/kg) og deretter foreta de nødvendige justeringer.

Infusjonshastigheten (i IE/kg/time) = clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-nivå (i IE/ml)

Stabilitet ved kontinuerlig infusjon, både klinisk og *in vitro*, er vist ved bruk av flyttbare pumper med et PVC reservoar. Helixate NexGen inneholder små mengder av hjelpestoffet polysorbat 80, som er

kjent for å øke ekstraksjonshastigheten av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra polyvinylkloridmaterialer (PVC). Dette bør tas hensyn til ved en kontinuerlig infusjon.

### *Profylakse*

Ved langtids blødningsprofylakse hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlige doser på 20-40 IE av Helixate NexGen pr. kg kroppsvekt, gitt med intervaller på 2-3 dager. I noen tilfeller, spesielt hos yngre mennesker, kan kortere doseintervall eller høyere doser være nødvendig.

### *Spesielle populasjoner*

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Helixate NexGen hos barn i alle aldre har blitt fastslått. Det foreligger data fra kliniske studier for 61 barn under 6 år og fra ikke-intervensjonsstudier for barn i alle aldre.

#### *Pasienter med inhibitorer (antistoff)*

Pasientene bør kontrolleres med hensyn til utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås, eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hvis inhibitoren er til stede i nivåer mindre enn 10 Bethesda enheter (BE) pr. ml, kan administrasjon av ytterligere rekombinant koagulasjonsfaktor VIII nøytralisere inhibitoren og gi kontinuerlig klinisk effektiv terapi med Helixate NexGen. Ved tilstedeværelse av en inhibitor er imidlertid dosebehovet variabelt og må tilpasses i henhold til klinisk respons og kontroll av plasma faktor VIII-aktivitet. Hos pasienter med inhibitortitre over 10 BE eller med høy anamnestic respons, må bruk av (aktivert) protrombinkompleksskonsentrat (PCC) eller rekombinant aktivert faktor VII (rFVIIa) preparater vurderes. Slik behandling bør styres av leger med erfaring i å behandle hemofili.

### Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Helixate NexGen skal injiseres intravenøst over 2-5 minutter. Administrasjonshastigheten bør bestemmes av pasientens velbefinnende (maksimal injeksjonshastighet: 2 ml/min).

### *Kontinuerlig infusjon*

Helixate NexGen kan infunderes ved kontinuerlig infusjon. Infusjonshastigheten bør beregnes basert på clearance og ønsket faktor VIII-nivå.

Eksempel: For en 75 kg pasient med clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusjonshastigheten være 3 IE/time/kg for å oppnå faktor VIII-nivå på 100 %. For å beregne ml/time, multipliseres infusjonshastigheten i IE/timer/kg med kg kroppsvekt/løsningens konsentrasjon (IE/ml).

**Tabell 2: Eksempel for beregning av infusjonshastighet for kontinuerlig infusjon etter initiell bolusinjeksjon.**

	Ønsket plasma faktor VIII-nivå	Infusjonshastighet IE/time/kg	Infusjonshastighet for 75 kg pasient ml/time		
Clearance: 3 ml/time/kg			Konsentrasjon av r-faktor VIII-oppløsning 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100 % (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Høyere infusjonshastighet kan være påkrevd i tilfeller med akselerert clearance ved kirurgiske intervensjoner med store blødninger eller uttalt vevsødeleggelse.

Etter de innledende 24 timene av kontinuerlig infusjon, bør clearance beregnes på nytt hver dag ved bruk av steady-state ekvasjonen fra målt FVIII-nivå og infusjonshastigheten ved bruk av følgende ekvasjon:

$\text{clearance} = \text{infusjonshastighet} / \text{faktisk faktor VIII-nivå}$ .

Ved kontinuerlig infusjon bør infusjonsposen skiftes hver 24. time.

For instruksjon i forhold til oppløsningen av det medisinske preparatet før administrering, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent allergisk reaksjon overfor muse- eller hamsterprotein.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Hypersensitivitet

Allergiske hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme med Helixate NexGen. Preparatet inneholder spor av muse- eller hamsterprotein samt andre humane proteiner foruten faktor VIII (se pkt. 5.1).

Hvis det oppstår symptomer på hypersensitivitet, skal pasientene rådes til umiddelbart å seponere legemidlet og kontakte lege.

Pasientene skal informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert elveblest, kvalme, generalisert urtikaria, trykk for brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.

Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

#### Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoff (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG immunglobuliner rettet mot faktor VIII prokoagulasjonsaktiviteten, som er kvantifisert i Bethesdaenheter (BE) pr. ml plasma ved bruk av modifisert assay. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til eksponeringen for faktor VIII og blant annet genetiske faktorer, og denne risikoen er størst de 20 første dagene av eksponeringen. Det er sjelden inhibitorer utvikles etter de første 100 dagene med eksponering.

Tilfeller av rekurrens av inhibitorer (lavt titer) er sett etter bytte fra et faktor VIII-preparat til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som tidligere har utviklet inhibitorer. Nøye overvåking av alle pasienter med hensyn på rekurrens av inhibitorer er derfor anbefalt ved bytte av preparat.

Alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-preparater, skal generelt kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av inhibitorer ved adekvate kliniske observasjoner og laborietester. Hvis de forventede plasma faktor VIII-nivåene ikke nås eller hvis blødning ikke kontrolleres med passende dose, bør det undersøkes om faktor VIII-inhibitorer kan påvises. Hos pasienter med høye inhibitornivåer, vil faktor VIII behandling kanskje ikke være effektiv og andre behandlingsalternativer bør vurderes. Behandlingen av slike pasienter bør ledes av lege med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII-inhibitorer.

#### Kontinuerlig infusjon

I en klinisk studie i bruk av kontinuerlig infusjon ved kirurgi ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt ved infusjonsstedet, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon.

## Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

## Kardiovaskulære hendelser

Etter at koagulasjon er normalisert gjennom behandling med faktor VIII kan hemofilipasienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sykdommer ha like stor risiko for å utvikle kardiovaskulære hendelser som pasienter som ikke har hemofili. Økning i faktor VIII-nivåer etter administrering, spesielt ved eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan gi pasienten minst like stor risiko for å utvikle blodpropp i årer eller myokardinfarkt som pasienter som ikke har hemofili. Pasienter skal derfor vurderes og overvåkes med tanke på kardiale risikofaktorer.

## Kateterrelaterte komplikasjoner

Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

## Dokumentasjon

Det anbefales sterkt å notere navn og produksjonsnummer (lot) for legemidlet hver gang Helixate NexGen administreres til en pasient, slik at forbindelsen mellom pasienten og legemidlets batch kan opprettholdes.

## Pediatrisk populasjon

De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Det er ikke rapportert interaksjoner av Helixate NexGen med andre legemidler.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med Helixate NexGen.

#### Graviditet og amming

På grunn av sjelden forekomst av hemofili A hos kvinner, mangler erfaring fra bruk av Helixate NexGen under graviditet og amming. Helixate NexGen skal derfor kun brukes under graviditet og amming på klare indikasjoner.

#### Fertilitet

Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Helixate NexGen har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødming, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, trykk for brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert med rekombinant faktor VIII-preparater og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Spesielt er det vanlig at hudrelaterte reaksjoner kan forekomme, mens utvikling til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk) forekommer sjelden.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Tilstanden kan manifestere seg som utilstrekkelig klinisk respons, se pkt. 4.4. I slike tilfeller er det anbefalt å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

### Liste over bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor er i samsvar med MedDRA sin klassifisering i systemorganklasser (SOC og foretrukket terminologi).

Frekvensene er vurdert i samsvar med følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).



**Tabell 3: Bivirkningsfrekvens**

MedDRA standard organklasser	Frekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne / ikke kjent
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PUPer og MTPer)*		Dannelse av faktor VIII-hemmer (rapportert hos PTPer i kliniske studier og studier etter lansering)*		
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>		Reaksjoner på injeksjonsstedet		Infusjonsrelatert feberreaksjon (pyreksi)	
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>		Hudrelaterte overfølsomhetsreaksjoner (pruritus, urtikaria og utslett)		Systemiske overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon, kvalme, unormalt blodtrykk og svimmelhet)	
<b>Nevrologiske sykdommer</b>					Dysgeusi

PUPer = tidligere ubehandlede pasienter

PTPer = tidligere behandlede pasienter

MTPer = minimalt behandlede pasienter

\*se avsnitt under

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Utvikling av inhibitor*

Det er rapportert utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede og behandlede pasienter (PUP / PTP) (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har Helixate NexGen blitt brukt i behandling av blødninger hos 37 tidligere ubehandlede pasienter (PUP) og 23 minimalt behandlede pasienter (MTP, definert ved mindre eller lik 4 eksponeringsdager) med resterende faktor VIII:C <2 IE/dl. Fem av 37 (14 %) PUP og 4 av 23 (17 %) MTP-pasienter behandlet med Helixate NexGen utviklet inhibitorer innen 20 eksponeringsdager. I alt, 9 av 60 (15 %) utviklet inhibitorer. Det var en pasient som ikke ble fulgt opp, og en pasient som utviklet en inhibitor med lavt titer under oppfølging etter studien.

I en observasjonsstudie var insidensen av utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A 64/183 (37,7 %) med Helixate NexGen (fulgt i inntil 75 eksponeringsdager).

I kliniske studier med 73 tidligere behandlede pasienter (PTP, definert ved  $\geq 100$  eksponeringsdager) som ble fulgt i 4 år, ble det ikke observert "de-novo-inhibitorer".

I store observasjonsstudier (etter markedsføringstillatelse er gitt) med Helixate NexGen med mer enn 1000 pasienter ble følgende observert: Mindre enn 0,2 % PTP utviklet "de-novo-inhibitorer".

### Pediatrik populasjon

Bortsett fra utvikling av inhibitorer er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventet å være de samme i alle populasjonsgrupper.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

## **4.9 Overdosering**

Ingen tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er rapportert.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: blodkoagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode B02BD02.

### Virkningsmekanisme

Faktor VIII/von Willebrand faktor (vWF) kompleks består av to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskjellige fysiologiske funksjoner. Ved infusjon til en hemofilipasient, bindes faktor VIII til vWF i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, som akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin i sin tur konverterer fibrinogen til fibrin og en propp kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig koagulasjonssykdom relatert til manglende faktor VIII:C og resulterer i profuse blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av skade eller kirurgisk traume. Ved substitusjonsbehandling økes plasmanivåene av faktor VIII, og dermed muliggjøres en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensen.

### Farmakodynamiske effekter

Bestemmelse av aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) er en konvensjonell *in vitro* analysemetode for bestemmelse av biologisk aktivitet av faktor VIII. Alle blødere har forlenget aPTT. Etter tilførsel av Helixate NexGen vil graden og varigheten av aPTT normalisering tilsvare det som oppnås med plasmaderivert faktor VIII.

### Kontinuerlig infusjon

En klinisk studie hos voksne pasienter med hemofili A som gjennomgikk større kirurgiske inngrep viste at kontinuerlig infusjon av Helixate NexGen kan brukes ved kirurgi (før, under og etter kirurgi). I denne studien, som ved enhver langvarig intravenøs infusjon, ble heparin brukt til å forebygge tromboflebitt på infusjonsstedet.

### Hypersensitivitet

I de kliniske studiene var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante mengder antistoff mot spormengdene av muse- og hamsterprotein i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner på grunn av innholdsstoffene i preparatet, f.eks. spormengder av muse- eller hamsterprotein, kan imidlertid forekomme hos visse predisponerte pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

## Immuntoleranseinduksjon (ITI)

Data for immuntoleranseinduksjon er innhentet hos pasienter med hemofili A som hadde utviklet inhibitorer mot FVIII. En retrospektiv vurdering er utført på 40 pasienter, og 39 pasienter ble inkludert i en prospektiv klinisk studie initiert av utprøver. Data viser at Helixate NexGen har blitt brukt til å indukere immuntoleranse. Hos pasienter der immuntoleranse var oppnådd kunne blødningene hindres eller kontrolleres med Helixate NexGen igjen, og pasienten kunne fortsette med profylaktisk behandling som vedlikeholdsterapi.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Analyser av alle tilgjengelige *in vivo* resultater hos tidligere behandlede pasienter, viste en gjennomsnittlig økning på 2 % pr. IE/kg kroppsvekt for Helixate NexGen. Dette resultatet tilsvarer rapporterte verdier for plasmaderivert faktor VIII.

### Distribusjon og eliminasjon

Etter tilførsel av Helixate NexGen, vil maksimal faktor VIII-aktivitet avta med en tofasisk eksponentiell kurve, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 15 timer. Dette tilsvarer plasmaderivert faktor VIII, som har en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 13 timer. Ytterligere farmakokinetiske parametre for Helixate NexGen for bolusinfusjoner er: gjennomsnittlig residenstid [MRT (0-48)] på ca. 22 timer og clearance på ca. 160 ml/ time. Gjennomsnittlig baseline clearance for 14 voksne pasienter som undergikk større kirurgiske inngrep med kontinuerlig infusjon var 188 ml/time tilsvarende 3,0 ml/time/kg (intervall 1,6-4,6 ml/time/kg).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Selv doser som er flere ganger høyere enn anbefalt klinisk dose (relatert til kroppsvekt) har ikke gitt akutte eller subakutte toksiske effekter av Helixate NexGen hos forsøksdyr (mus, rotte, kanin og hund).

Spesifikke studier med gjentatt dosering som reproduksjonstoksisitet, kronisk toksisitet og karsinogenitetsstudier er ikke utført med oktokog alfa pga. immunologiske reaksjoner overfor heterologe proteiner hos alle pattedyr.

Det er ikke utført studier på mutagent potensiale for Helixate NexGen, da mutagent potensiale ikke kunne påvises *in vitro* eller *in vivo* for forløperen til Helixate NexGen.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Pulver

Glysin  
Natriumklorid  
Kalsiumklorid  
Histidin  
Polysorbat 80  
Sakkarose

#### Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

## 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

Kun vedlagte administrasjonssett skal brukes da behandlingsfeil kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human koagulasjonsfaktor VIII til indre overflater i noe infusjonsutstyr.

## 6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvaret for oppbevaringstiden under bruk og forholdene før bruk.

I *in vitro* studier er imidlertid kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 30 °C i PVC-pose til kontinuerlig infusjon.

Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 3 timer i *in vitro* studier.

Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstituering.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor holdbarhetsperioden på 30 måneder kan preparatet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Hver pakning Helixate NexGen inneholder:

- et hetteglass med pulver (10 ml, klart glass type 1 hetteglass med propp av lateksfri grå halogenbutylgummi og aluminiumsforssegling).
- et hetteglass med oppløsningsvæske (6 ml, klart glass type 1 hetteglass med propp av lateksfri grå klorbutylgummi og aluminiumsforssegling).
- en kartong med
  - 1 filteroverføringssett 20/20
  - 1 venepunksjonssett
  - 1 engangssprøyte 5 ml
  - 2 injeksjonstørk til engangsbruk

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Detaljert instruksjon for tilberedning og administrering er angitt i pakningsvedlegget til Helixate NexGen.

Det rekonstituerte legemidlet er en klar og fargeløs oppløsning.

Helixate NexGen pulver skal kun rekonstitueres i medfølgende oppløsningsvæske (2,5 ml (til 250 IE, 500 IE og 1000 IE) eller 5 ml (til 2000 IE og 3000 IE) vann til injeksjonsvæsker) og ved hjelp av medfølgende sterile Mix2Vial filteroverføringssett. Ved infusjon må preparatet tilberedes under

aseptiske forhold. Dersom en av komponentene i pakningen er åpnet eller skadet skal denne komponenten ikke brukes.

Rotér hetteglasset forsiktig til alt pulveret er oppløst. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Legemidler som skal tilføres parenteralt bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk Helixate NexGen oppløsning med synlige partikler eller hvis oppløsningen er uklart.

Etter rekonstituering trekkes oppløsningen gjennom det sterile Mix2Vial filteroverføringssettet og inn i engangssprøyten (begge deler vedlagt pakningen). Helixate NexGen bør rekonstitueres og administreres med komponentene som følger med i hver pakning.

Rekonstituert preparat må filtreres før administrering for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. Filtrering utføres ved å bruke Mix2Vial-adapteren.

Kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/00/144/001 - Helixate NexGen 250 IE  
EU/1/00/144/002 - Helixate NexGen 500 IE  
EU/1/00/144/003 - Helixate NexGen 1000 IE  
EU/1/00/144/004 - Helixate NexGen 2000 IE  
EU/1/00/144/005 - Helixate NexGen 3000 IE

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. august 2000

Dato for siste fornyelse: 04. august 2000

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Bayer Corporation (lisensinnehaver)  
Bayer HealthCare LLC  
800 Dwight Way  
Berkeley, CA 94710  
USA

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.  
Via delle Groane 126  
20024 Garbagnate Milanese (MI)  
Italia

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

### YTTERKARTONG

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Helixate NexGen 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
Helixate NexGen 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
Helixate NexGen 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
Helixate NexGen 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
Helixate NexGen 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Helixate NexGen 250 IE inneholder (250 IE/2,5 ml) = 100 IE oktokog alfa per ml etter rekonstituering.

Helixate NexGen 500 IE inneholder (500 IE/2,5 ml) = 200 IE oktokog alfa per ml etter rekonstituering.

Helixate NexGen 1000 IE inneholder (1000 IE/2,5 ml) = 400 IE oktokog alfa per ml etter rekonstituering.

Helixate NexGen 2000 IE inneholder (2000 IE/5 ml) = 400 IE oktokog alfa per ml etter rekonstituering.

Helixate NexGen inneholder 3000 IE (3000 IE/5 ml) = 600 IE oktokog alfa per ml etter rekonstituering.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80, sakkarose.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker.

1 hetteglass med 5 ml vann til injeksjonsvæsker.

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

For intravenøs bruk, kun engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

Utløpsdato: (Slutten av 12-månedersperioden, ved oppbevaring i romtemperatur) .....

Skal ikke brukes etter denne dato.

Kan oppbevares ved temperaturer opp til 25 °C i opp til 12 måneder innen utløpsdatoen oppgitt på etiketten. Noter den nye utløpsdatoen på ytterpakningen. Etter rekonstitusjon må produktet brukes innen 3 timer. Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstitusjon.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt oppløsning må kastes.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER (NUMRE) I EU-REGISTRET FOR LEGEMIDLER**

EU/1/00/144/001 - Helixate NexGen 250 IE  
EU/1/00/144/002 - Helixate NexGen 500 IE  
EU/1/00/144/003 - Helixate NexGen 1000 IE  
EU/1/00/144/004 - Helixate NexGen 2000 IE  
EU/1/00/144/005 - Helixate NexGen 3000 IE

**13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSEKODING FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING**

## **16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Helixate NexGen 250  
Helixate NexGen 500  
Helixate NexGen 1000  
Helixate NexGen 2000  
Helixate NexGen 3000

## **17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

## **18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**HETTEGLASS MED PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI**

Helixate NexGen 250 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning  
Helixate NexGen 500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning  
Helixate NexGen 1000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning  
Helixate NexGen 2000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning  
Helixate NexGen 3000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

Til intravenøs bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

250 IE oktokog alfa (100 IE/ml etter rekonstituering).  
500 IE oktokog alfa (200 IE/ml etter rekonstituering).  
1000 IE oktokog alfa (400 IE/ml etter rekonstituering).  
2000 IE oktokog alfa (400 IE/ml etter rekonstituering).  
3000 IE oktokog alfa (600 IE/ml etter rekonstituering).

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL STÅ PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE  
HETTEGLASSET MED 2,5 ML ELLER 5 ML VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG NÅR NØDVENDIG ADMINISTRASJONSVEI**

Vann til injeksjonsvæsker

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

For tilberedning av Helixate NexGen, se pakningsvedlegg. Bruk hele innholdet.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

2,5 ml [til rekonstituering av styrkene 250/500/1000 IE]

5 ml [til rekonstituering av styrkene 2000/3000 IE]

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Helixate NexGen 250 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**  
**Helixate NexGen 500 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**  
**Helixate NexGen 1000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**  
**Helixate NexGen 2000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**  
**Helixate NexGen 3000 IE Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**  
Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Helixate NexGen er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Helixate NexGen
3. Hvordan du bruker Helixate NexGen
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Helixate NexGen
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

### **1. Hva Helixate NexGener og hva det brukes mot**

Helixate NexGen inneholder det aktive stoffet rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa).

Helixate NexGen brukes til behandling og profylakse av blødninger hos voksne, ungdom og barn i alle aldre med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Dette preparatet inneholder ikke von Willebrand faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

Hetteglasset inneholder et tørt, hvitt til svakt gulaktig pulver eller pulverkake, samt vann til injeksjonsvæsker som brukes til tilberedning av innholdet i hetteglasset.

### **2. Hva du må vite før du bruker Helixate NexGen**

#### **Bruk ikke Helixate NexGen**

- dersom du er allergisk overfor oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 og slutten av avsnitt 2).
- hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker på dette, må du spørre legen din.



## **Advarsler og forsiktighetsregler**

### **Vær spesielt forsiktig med Helixate NexGen og rådfør deg med lege eller apotek dersom:**

- du opplever trykk for brystet, kjenner deg ør, kjenner deg dårlig eller besvimer, eller om du kjenner svimmelhet når du står oppreist, kan det være at du får en sjelden alvorlig plutselig allergisk reaksjon (såkalt anafylaktisk reaksjon) mot dette legemidlet. Hvis dette skjer, **avbryt umiddelbart tilførselen av legemidlet** og søk medisinsk hjelp.
- din blødning ikke kan kontrolleres ved hjelp av din vanlige dose av dette legemidlet, rådfør deg med legen din umiddelbart. Du kan ha utviklet faktor VIII-inhibitorer, og legen vil kanskje ta prøver for å få dette bekreftet. Faktor VIII-inhibitorer er antistoffer i blodet som blokkerer det faktor VIII du bruker, og gjør faktor VIII mindre effektivt til å forhindre og kontrollere blødninger.
- du tidligere har utviklet en faktor VIII-inhibitor og du bytter til et annet faktor VIII-preparat, kan du risikere at inhibatoren kommer tilbake.
- du har fått beskjed om at du har en hjertesykdom eller har risiko for å få en hjertesykdom.
- det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD) for administreringen av Helixate NexGen. Du kan ha en risiko for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet (bakteriemi) og dannelse av blodpropp i blodkaret (trombose) der hvor kateteret settes inn.

Legen din vil kanskje ta prøver for å se om din nåværende dose av dette legemidlet gir tilstrekkelige nivåer av faktor VIII.

### **Andre legemidler og Helixate NexGen**

Interaksjoner med andre legemidler er ikke kjent, men rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Barn og ungdom**

De oppgitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder pasienter i alle aldre, voksne og barn.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Erfaring vedrørende fertilitet eller bruk av Helixate NexGen under graviditet og amming er ikke tilgjengelig. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke sannsynlig at Helixate NexGen påvirker fertiliteten til mannlige eller kvinnelige pasienter, da virkestoffet finnes naturlig i kroppen.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke sett påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Helixate NexGen inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium pr. hetteglass, og anses derfor for å være så godt som ”natriumfritt”.

### **Dokumentasjon**

Det anbefales å notere preparatets navn og batchnummer (lot) hver gang du bruker Helixate NexGen.

## **3. Hvordan du bruker Helixate NexGen**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, eller apotek har fortalt deg. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

### *Behandling av blødning*

Legen beregner dosen av dette legemidlet og hvor ofte du skal ta det for å oppnå det nødvendige nivået av faktor VIII-aktivitet i blodet. Legen bør alltid tilpasse dosen og hvor hyppig den skal gis i henhold til ditt individuelle behov. Hvor mye Helixate NexGen du skal bruke og hvor ofte, avhenger av flere faktorer, slik som:

- din vekt
- graden av din hemofili
- hvor blødningen er og hvor alvorlig den er
- om du har inhibitorer og hvor høy inhibitortitren er
- det faktor VIII-nivået som er nødvendig.

### *Forebyggelse av blødninger*

Hvis du bruker Helixate NexGen for å forebygge blødninger (profylakse), kommer legen din til å beregne dosen for deg. Denne dosen blir normalt 20 til 40 IE oktoko og alfa pr. kg kroppsvekt og gis hver 2. til 3. dag. I visse tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan kortere doseringsintervall eller høyere doser bli nødvendig.

### *Laboratorietester*

Selv om dosen kan beregnes ved ovenstående beregninger, anbefales det sterkt å gjøre laboratorieprøver på ditt plasma med passende intervaller for å sikre at nødvendige faktor VIII-nivåer oppnås og opprettholdes. Spesielt ved store kirurgiske inngrep, må presis behandlingskontroll i form av koagulasjonsanalyser utføres.

### *Bruk hos barn og ungdom*

Helixate NexGen kan brukes hos barn i alle aldre.

### *Dersom blødningskontroll ikke oppnås*

Hvis faktor VIII-innholdet i ditt plasma ikke når forventet nivå, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres etter antatt tilstrekkelig dose, kan du ha utviklet faktor VIII-inhibitorer. Dette må undersøkes av en erfaren lege.

Hvis du har følelsen av at effekten av dette legemidlet er for sterk eller for svak, snakk med legen din.

### *Pasienter med inhibitorer*

Hvis din lege har fortalt deg at du har utviklet faktor VIII-inhibitorer, vil du sannsynligvis måtte bruke en større mengde av dette legemidlet enn tidligere for å kontrollere en blødning. Hvis denne dosen ikke kontrollerer din blødning kan din lege overveie å gi deg et tilleggspreparat, faktor VIIa-konsentrat eller (aktivert) protrombinkomplekskonsentrat. Disse behandlingene bør styres av leger med erfaring i behandling av hemofili A pasienter. Snakk med legen din hvis du ønsker mer informasjon om dette. Ikke øk dosen med legemiddel du bruker til blødningskontroll uten å konferere med din lege.

### *Varighet av behandling*

Din lege vil si deg hvor ofte og med hvilke intervaller dette legemidlet skal administreres. Substitusjonsbehandling med Helixate NexGen er vanligvis livslang.

## **Hvordan Helixate NexGen skal gis**

Dette legemidlet injiseres i en blodåre (vene) i løpet av 2 til 5 minutter, avhengig av totalvolumet og hva som er behagelig for deg. Legemidlet bør brukes innen 3 timer etter rekonstituering (tilberedning) av oppløsningen.

### *Hvordan Helixate NexGen skal tilberedes før administrering*

Bruk kun utstyret som følger med hver pakning av dette legemidlet. Rådfør deg med lege dersom disse enhetene ikke kan brukes. Dersom en av enhetene i pakningen er åpnet eller skadet skal den ikke brukes.

Du må filtrere det rekonstituerte preparatet før det administreres for å fjerne mulige partikler i oppløsningen. **Filtrering oppnås** når du bruker Mix2Vial-adapteren.

Dette legemidlet skal **ikke** blandes med andre infusjonsoppløsninger. Bruk ikke oppløsning med synlige partikler eller som er uklare. Følg nøye legens anvisninger og bruk de **detaljerte instruksjonene for rekonstituering og administrering som finnes på slutten av dette pakkingsvedlegget.**

#### **Dersom du tar for mye av Helixate NexGen**

Ingen tilfeller av overdose med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er kjent.

Hvis du har brukt mer Helixate NexGen enn du skulle, bør du informere legen din om dette.

#### **Hvis du glemmer å ta Helixate NexGen**

- Ta din neste dose umiddelbart og fortsett bruken med de avtalte intervallene slik legen har sagt.
- **Ta ikke** en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

#### **Dersom du ønsker å avbryte behandlingen med Helixate NexGen**

**Ikke avbryt** behandlingen med Helixate NexGen uten å rådføre deg med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste** bivirkningene er **allergiske reaksjoner** eller anafylaktisk sjokk (sjelden bivirkning). Hvis det oppstår allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart. Rådfør deg med lege umiddelbart.**

#### **Generell liste over mulige bivirkninger:**

**Svært vanlige** (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 brukere):

- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere ubehandlede pasienter

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):

- kløe/kløende utslett
- lokale reaksjoner der du fikk legemidlet injisert (f.eks. brennende følelse, forbigående rødhet i huden)

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere):

- dannelse av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer) hos tidligere behandlede pasienter

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere):

- overfølsomhetsreaksjoner, inkludert plutselig alvorlig allergisk reaksjon (som kan innebære utslett, kvalme, elveblest, hevelser i ansikt/hals (angioødem), frysninger, rødming, hodepine, sløvhet (letargi), hvesing eller pustevansker, rastløshet, uvanlig raske hjerteslag (takykardi), kribling eller anafylaktisk sjokk, f.eks. trykk for brystet/generell følelse av uvelhet, svimmelhet og kvalme, samt lett blodtrykksfall som kan få deg til å føle at du besvimer når du reiser deg)
- feber

**Ikke kjent** (frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data):

- endret smakssans (dysgeusi)

Hvis du merker noen av følgende symptomer under injeksjon/infusjon:

- trykk for brystet/generell følelse av uvelhet
- svimmelhet
- lett blodtrykksfall (lett senket blodtrykk som kan få deg til å kjenne at du nesten besvimer når du står oppreist)
- kvalme

kan disse symptomene være et tidlig forvarsel på overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner.

Hvis allergiske eller anafylaktiske reaksjoner skulle opptre, skal injeksjonen/infusjonen **stoppes umiddelbart. Kontakt legen din umiddelbart.**

#### *Antistoff (inhibitorer)*

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer til faktor VIII (inhibitorer) er en kjent komplikasjon ved behandlingen av personer med hemofili A. Legen din kan ønske å utføre tester for å følge utviklingen av inhibitorer.

#### *Overfølsomhetsreaksjoner*

Under de kliniske studiene med preparatet var det ingen pasienter som utviklet klinisk relevante antistofftitre mot spormengdene av muse- og hamsterprotein som finnes i preparatet. Muligheten for allergiske reaksjoner mot de innholdsstoffene som finnes i dette preparatet, f.eks. spormengder muse- eller hamsterprotein, forekommer hos enkelte utsatte pasienter.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Helixate NexGen**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor utløpsdatoen angitt på etiketten kan dette legemidlet oppbevares ved værelsestemperatur (opp til 25 °C) i en begrenset periode på inntil 12 måneder, når det oppbevares i ytterpakningen. I så fall er siste bruksdato slutten av 12 månedersperioden eller utløpsdatoen på preparatets hetteglass, avhengig av hva som inntreffer først. Denne nye datoen må noteres på ytterpakningen.

Oppløsningen **skal ikke** settes kaldt etter tilberedning. Tilberedt oppløsning må brukes innen 3 timer. Dette preparatet er til engangsbruk. Ubrukt oppløsning må kastes.

**Bruk ikke** dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

**Bruk ikke** dette legemidlet hvis du ser partikler i oppløsningen eller oppløsningen er uklar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetningen av Helixate NexGen

#### Pulver

Det **aktive** virkestoffet er human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa) som fremstilles ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi. Hvert hetteglass med Helixate NexGen inneholder nominelt 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE med oktokog alfa.

**Andre** innholdsstoffer er glysin, natriumklorid, kalsiumklorid, histidin, polysorbat 80 og sakkarose (se slutten av avsnitt 2).

#### Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Helixate NexGen ser ut og innholdet i pakningen

Helixate NexGen foreligger som et pulver og væske til injeksjonsvæske og er et tørt hvitt til lett gulaktig pulver eller pulverkake. Etter rekonstituering er oppløsningen klar. Medisinsk utstyr for rekonstituering og administrering følger med hver pakning av dette legemidlet.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

### Tilvirker

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.  
Via delle Groane 126  
20024 Garbagnate Milanese (MI)  
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien**

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

**България**

Novimed Ltd.

Тел. + 359 2 850 86 17

**Česká republika**

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 702 137 233

**Danmark**

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

**Deutschland**

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

**Eesti**

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

**Ελλάδα**

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

**España**

CSL Behring, S. A.

Tel: +34 93 367 1870

**France**

CSL Behring S.A.

Tél: +33-(0)1-53585400

**Hrvatska**

PharmaSwiss d.o.o.

Tel: +385 (1) 631-1833

**Ireland**

CSL Behring UK Limited

Tel: +44(0)1444 447405

**Ísland**

CSL Behring AB

Simi: +46-(0)8-54496670

**Italia**

CSL Behring S.p.A.

Tel: +39-02-34964200

**Κύπρος**

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

**Latvija**

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

**Lietuva**

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

**Luxembourg/Luxemburg**

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

**Magyarország**

CSL Behring KFT

Tel: +36-1-213 4290

**Malta**

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

**Nederland**

CSL Behring BV

Tel: +31-(0) 85 111 96 00

**Norge**

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

**Österreich**

CSL Behring GmbH

Tel: +43-(0)1-80101-2463

**Polska**

CSL Behring sp. z o.o.

Tel. +48 22 213 22 65

**Portugal**

CSL Behring, Lda.

Tel. +351-21-7826230

**România**

Prisum International Trading srl

Tel. +40 21 322 01 71

**Slovenija**

MediSanus d.o.o.

Tel: +386 1 25 71 496

**Slovenská republika**

CSL Behring s.r.o.

Tel: +421 911 653 862

**Suomi/Finland**

CSL Behring AB

Puh/Tel: +46-(0)8-54496670

**Sverige**

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

**United Kingdom**

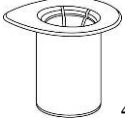
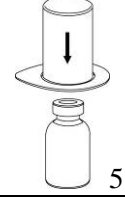
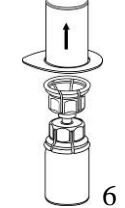




CSL Behring UK Limited

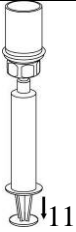

Tel: +44(0)1444 447405

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu/>.

**Detaljerte instruksjoner for rekonstituering og administrering av Helixate NexGen ved bruk av Mix2Vial-adapter:**

1. Vask hendene dine grundig med såpe og varmt vann.	
2. Varm begge de uåpnede hetteglassene i hendene til en behagelig temperatur (ikke over 37 °C).	
3. Ta av hettene på hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske. Vask proppene med en antiseptisk oppløsning og la de tørke før du åpner Mix2Vial-pakningen.	
4. Åpne Mix2Vial-pakningen ved å fjerne lokket. Ta <b>ikke</b> Mix2Vial ut av blisterpakningen!	
5. Plasser <b>hetteglasset med oppløsningsvæsken</b> på en stabil og ren overflate og hold hetteglasset godt fast. Hold Mix2Vial inne i blisteret og trykk spissen på den <b>blå</b> adapterenden <b>rett ned</b> gjennom proppen på hetteglasset med oppløsningsvæsken.	
6. Fjern blisteret forsiktig fra Mix2Vial-settet ved å holde i kanten og trekke <b>vertikalt</b> opp. Sørg for at du kun fjerner blisterpakningen og ikke Mix2Vial-settet.	
7. Plasser <b>hetteglasset med pulver</b> på en jevn og stabil overflate. Snu hetteglasset med oppløsningsvæsken og det festede Mix2Vial-settet opp ned, og trykk spissen på den <b>gjennomsiktige</b> adapterenden <b>rett ned</b> gjennom proppen på hetteglasset med pulver. Oppløsningsvæsken vil automatisk renne inn i hetteglasset med pulver.	
8. Ta tak i Mix2Vial-settet og hetteglasset med pulver med den ene hånden, og ta tak i Mix2Vial-settet med hetteglasset som inneholdt oppløsningsvæske med den andre hånden, og skru settet forsiktig fra hverandre i to deler, ved å skru mot klokka. Kast hetteglasset som inneholdt oppløsningsvæske og den blå Mix2vial- adapteren som er festet på.	
9. Rotér forsiktig hetteglasset med legemiddel med den gjennomsiktige adapteren festet på, inntil pulveret er helt oppløst. Skal ikke ristes. Inspiser nøye visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrering. Bruk ikke oppløsningen dersom den har synlige partikler eller er uklar.	
10. Trekk luft inn i en tom, steril sprøyte. Med hetteglasset med legemiddel i stående posisjon, kobles sprøyten til Mix2Vial-settets Luer Lock-feste ved å skru med klokka. Injisér luft inn i hetteglasset med legemiddel.	

<p>11. Med sprøytestemplet fortsatt inne snur du settet opp ned og trekker oppløsningen inn i sprøyten ved å trekke stemplet sakte ut.</p>	
<p>12. Nå når oppløsningen er overført til sprøyten tar du et godt tak i sprøytesylinderen (hold sprøyten med stemplet nedover) og kobler den gjennomsiktige Mix2Vial-adapteren fra sprøyten ved å skru mot klokka. Hold sprøyten loddrett, og skyv inn stemplet til det ikke er mer luft igjen i sprøyten.</p>	
<p>13. Anlegg staseslange på armen.</p>	
<p>14. Bestem injeksjonssted og vask huden med et injeksjonstørk.</p>	
<p>15. Punkter venen og fest venepunksjonssettet med et plaster.</p>	
<p>16. La blodet strømme tilbake til den åpne enden av venepunksjonssettet, og koble deretter til sprøyten med oppløsningen. Pass på at det ikke kommer blod inn i sprøyten.</p>	
<p>17. Ta bort staseslangen.</p>	
<p>18. Injiser oppløsningen inn i en vene i løpet av 2 til 5 minutter, pass hele tiden på kanylens posisjon. Injeksjonshastigheten bør baseres på hva som er behagelig, men skal ikke være raskere enn 2,0 ml per minutt.</p>	
<p>19. Hvis ytterligere en dose skal administreres, skal en ny sprøyte brukes og preparatet rekonstitueres som beskrevet over.</p>	
<p>20. Hvis det ikke er behov for en ny dose, fjernes venepunksjonssettet og sprøyten. Hold en kompress hardt over injeksjonsstedet i ca. 2 minutter mens armen er utstrakt. Til slutt legges en liten trykkbandasje over injeksjonsstedet, og hvis nødvendig settes et plaster på.</p>	